

BEST AVAILABLE COPY



PCT/FR 2004 / 001628

REÇU 04 OCT. 2004

OMPI PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 JUIN 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Planche", enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 210502

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

27 JUIN 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0307836

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

27 JUIN 2003

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier BFF 03P0277
(facultatif)

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX
2, Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouvelle association médicamenteuse psychiatrique et utilisation d'un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine pour préparer un médicament prévenant des effets indésirables de médicaments psychotropes.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom

ou dénomination sociale

BIOPROJET

Prénoms

Forme juridique

Société civile

N° SIREN

821818049

Code APE-NAF

Domicile

Rue

30, rue des Francs Bourgeois

ou

siège

Code postal et ville

75003 PARIS

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

REMISE DES PIÈCES
DATE **27 JUIN 2003**
LIEU **75 INPI PARIS**
N° D'ENREGISTREMENT **0307836**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09 FRANCE 01 53 20 14 20 01 48 74 54 56 brevets@cabinet-lavoix.com
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

La présente invention a trait à un nouveau médicament constitué par une nouvelle association à usage antipsychotique ou plus généralement psychotrope.

5 Un certain nombre d'agents psychotropes administrés de manière chronique présentent l'inconvénient d'induire chez les malades une prise de poids exagérée qui constitue un effet extrêmement gênant.

Ceci est particulièrement vrai pour les antipsychotiques de deuxième génération, les agents les plus employés actuellement dans la schizophrénie (Blackburn G.L., J. Clin. Psych. 2000, 61, 36 ; Bobes J. et al. Schizophrenia Res. 2003, 62, 77) mais concerne aussi un certain nombre d'antidépresseurs et autres agents psychotropes (Ackerman S. et Nolom L.J. CNS Drugs 1998, 9, 135).

C'est ainsi que le traitement continu par des agents antipsychotiques tels que l'olanzapine, la risperidone, la clozapine, la quetiapine) ou
15 antidépresseurs tels que la mirtazapine, l'amitryptiline ou la paroxétine induisent des prises de poids mensuelles de 1 à 2,5 kg et des prises de poids totales pouvant dépasser 4 kg (Bobes et al., 2003). Cet effet indésirable se produit jusqu'à près de 50 % des malades traités chez lesquels il se révèle extrêmement gênant, particulièrement chez les femmes. Il conduit souvent à
20 réduire le bénéfice du traitement aux yeux du malade qui en réduit les doses ou même l'abandonne, ce qui amène à des rechutes de plus en plus difficiles à traiter. Par ailleurs, il est établi que des prises de poids de cette amplitude sont de nature à augmenter significativement les risques de diabète de type 2, d'affections cardiovasculaires et de cancer. Plusieurs tentatives pour
25 prévenir cet effet indésirable par l'association des antipsychotiques à des agents tels que la fluoxétine (Bustillo J.R. et al. Neuropsychopharmacol. 2003, 28, 527), la sibutramine (Heiman et al. World J. Biol. Psycho. 2001, 2, 2515), l'amantadine (Baptista et al., Pharmacopsychiatry 1997, 30, 43) ou le tamoxifène (Baptista et al., Pharmacopsychiatry 1997, 57, 215) n'ont pas été
30 suffisamment probantes pour être suivies d'application thérapeutique.

Le mécanisme de survenue de cet effet indésirable reste discuté, car la plupart des agents psychotropes interagissent avec plusieurs récepteurs cérébraux. On a notamment invoqué à cet égard le blocage des récepteurs 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, α -adrénergiques ou histaminergiques H₁.

5 La présente invention a pour objectif de remédier à ces inconvénients et de permettre des traitements antipsychotiques ou plus généralement psychotropes par des antipsychotiques neuroleptiques dits de seconde génération, en évitant ou en limitant la prise de poids liée au traitement et en prévenant ou retardant l'apparition de complications associées et notamment
10 les risques de diabètes de type 2, d'affections cardiovasculaires et/ou de maladies néoplasiques.

Un autre objectif de l'invention est de fournir un tel moyen de traitement sensiblement exempt d'autres effets secondaires.

15 Un autre objectif encore de l'invention est, dans certains cas, d'améliorer l'efficacité du traitement antipsychotique.

La présente invention a pour objet un nouveau médicament comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, un antipsychotique ou un antidépresseur (A), présentant seul un effet indésirable de prise de poids corporel ou de sédation et un antagoniste et/ou agoniste
20 inverse (B) du récepteur H₃ de l'histamine, ledit antipsychotique ou antidépresseur étant présent dans le médicament en une quantité thérapeutiquement efficace pour l'effet antipsychotique ou antidépresseur recherché, et ledit antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine étant présent en une quantité thérapeutiquement efficace pour
25 assurer l'un au moins des trois effets suivants : suppression ou au moins limitation de l'effet indésirable de prise de poids, suppression ou limitation de l'effet indésirable sur la vigilance, augmentation de l'effet pro-cognitif du traitement.

30 L'invention s'applique particulièrement aux antipsychotiques ou antidépresseurs et plus généralement agents psychotropes, présentant un

effet indésirable de prise de poids corporel et/ou de sédation dû principalement à un effet antagoniste de l'histamine (H₁).

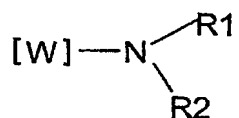
Comme antipsychotique ou antidépresseur (A) dans les médicaments selon l'invention, on préfère les agents antipsychotiques tel que l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la quétiapine ou antidépresseurs tels que la mirtazapine ou la paroxétine.

De préférence, les doses d'antipsychotique et/ou d'antidépresseur sont égales ou similaires à celles des médicaments antipsychotiques ou antidépresseurs correspondants déjà utilisés.

Comme antagoniste/antagoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H₃, on peut notamment utiliser, conformément à la l'invention, un dérivé de l'imidazole, de nombreux dérivés ayant été décrits, par exemple dans les documents énumérés ci-après :

Cependant, de préférence, on utilisera un antagoniste ou un agoniste décrit, dans la demande PCT/EP99/05744. Le contenu de cette demande, et, de sa phase nationale US SN09/622199 est ici incorporé par référence.

Ainsi, dans une forme de réalisation préférée, le composé (B) est un antagoniste ou un agoniste partiel ou inverse de l'histamine sur le récepteur H₃ présentant la formule (I)



(I)

dans laquelle

W est un résidu qui, lorsqu'il est fixé à un noyau imidazole en position 4 (5)- confère à une telle molécule une activité antagoniste ou agoniste inverse sur le récepteur H₃ de l'histamine, de tels résidus W étant abondamment décrits dans la littérature et notamment dans les différents documents énumérés ci-après,

R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment,

. un alkyle inférieur ou un cycloalkyle,
ou pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,

5 - un cycle azoté saturé

i)

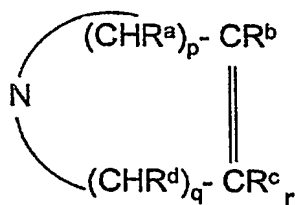


avec m de 2 à 8 ou

un cycle azoté insaturé non-aromatique

10

ii)



avec p et q indépendamment de 0 à 3 et r de 0 à 4, sous la condition que p et q ne soient pas simultanément 0 et que $2 \leq p+q+r \leq 8$,

15

R^{a-d} étant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe inférieur alkyle, cycloalkyle ou carboalkoxy ou

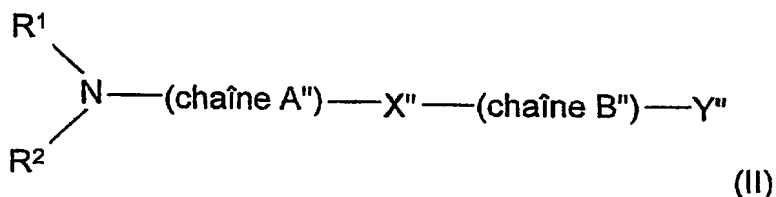
- un groupe morpholino ou
- un groupe piperazino N-substitué



20

R étant un groupe inférieur alkyle, cycloalkyle, carboalkoxy, aryle, arylalkyle, alcanoyle ou un groupe aroyle.

Parmi ces composés on préfère ceux répondant à la formule générale



dans laquelle :

- i) R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (A)
- ii) la chaîne A'' est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant éventuellement être interrompue par un hétéroatome qui peut être un atome de soufre,
- iii) X'' est choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre $-NH-$, $-NHCO-$, $-N(alkyle)CO-$, $-NHCONH-$, $-NH-CS-NH-$, $-NHCS-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-OCONH-$, $-OCON(alkyle)-$, $-OCON(alcène)-$, $-OCONH-CO-$, $-CONH-$, $-CON(alkyle)-$, $-SO-$, $-CO-$, $-CHOH-$, $-N(alkyle \text{ saturé ou insaturé})-$, $-S-C(=NY'')-N-Y''-$ avec Y'' identique ou différent et $-NR''C(=NR''')-NR''-$, où R'' et R''' désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R''' désigne un atome d'hydrogène ou un autre groupe électronégatif puissant qui peut être choisi parmi un groupe cyano ou COY_1'' , Y_1'' désignant un groupe alkoxy ;
- iv) La chaîne B'' est choisie parmi un groupe aryle, arylalkyle, arylalcanoyle ; une chaîne alkylène linéaire $-(CH_2)_n-$, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkylène ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; et un groupe $-(CH_2)_{n''}-O-$ ou $-(CH_2)_{n''}-S-$ dans lequel n'' est égal à 1 ou 2 ; et
- v) Y'' est choisi dans un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ; un cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ; un groupe bicycloalkyle ; un groupe cycloalkényle ; un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe phényle ; un radical hétérocyclique à 5- ou 6 éléments contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre, le radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ; et un radical

bicyclique résultant de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle tel que défini ci-dessus ;

ou

- i') la chaîne A'' est choisie dans un groupe alkylène linéaire, ramifié saturé ou insaturé $-(CH_2)_{n''}-$ dans lequel n'' est un entier de 1 à 8 ; un groupe alkénylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et un groupe alkynylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- ii') le groupe X'' est choisi parmi $-CONH-$, $CON(alkyle)-$, $-CON(alcène)-$, $-OCO-$, $-OCOSNH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-OCH_2CO-$, $-S-$, $-CO-$, $-CS-$, une amine ou un alkyle saturé ou insaturé ;
- iii') la chaîne B'' est choisie parmi les alkyles inférieurs, linéaires ou saturés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et $-(CH_2)_{n''}(hétéroatome)-$ où l'hétéroatome est, de préférence, un atome d'oxygène ou de soufre ; n'' étant un entier de 1 à 5 ; et
- iv') le groupe Y'' représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(alkyle)_2$ tel que $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(aryle)$, $SCH_2(phényle)$, un alcène linéaire ou ramifié, un alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkyle silyle, $-O(alkyle)-$, $-O(aryle)$, $-CH_2CN$, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur, $-CH=CH-CHO$, $-C(alkyle)=N-OH$, $-C(alkyle)=N-O(alkyle)$ et d'autres dérivés cétoniques, $-CH=NOH$, $-CH=NO(alkyle)$ et d'autres dérivés aldéhydes, $-C(alkyle)=NH-CONH_2$, et O-phényle ou le groupe $-OCH_2(phényle)$, $-C(cycloalkyle)=NOH$, $-C(cycloalkyl)=N-O(alkyle)$; un hétérocycle éventuellement substitué, un cycloalkyle ; un groupe bicyclique et de préférence un groupe norbomyle ; un noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle présentant une fonction cétonique ; un alkyle inférieur linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et

notamment 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié mono ou polysubstitué par des groupes phényles qui sont non substitués ou mono ou polysubstitués ; une phénylalkyle cétone dans laquelle le groupe alkyle est linéaire ou ramifié ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non substituée ; un phényle alcool substitué ou non substitué, linéaire, ramifié ou cyclique ; un alcène linéaire ou ramifié ; un groupe pipéridyle ; un groupe phényle cycloalkyle ; un groupe polycyclique, notamment un groupe fluorényle, un groupe naphthyle ou polyhydronaphthyle ou un groupe indanyle ; un groupe phénol ; une cétone ou un dérivé cétonique ; un groupe diphenyle, un groupe phénoxyphényle ; un groupe benzyloxyphényle. De façon particulièrement préférée le groupe Y'' est halogène.

Le composé peut être également présent sous forme de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou sels hydratés ou structures cristallines polymorphiques ou leurs isomères optiques, racémates, diastéréoisomères ou énantiomères, ayant la fonction d'un ligand antagoniste sur les récepteurs de l'histamine H₃.

Un composé particulièrement préféré est le composé identifié BF2649, à savoir le 3-(4-chlorophényl)propyl-3-pipéridinopropyl éther, également dénommé 1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine.

D'autres antagonistes du récepteur H₃ ainsi que des agonistes inverses sont décrits dans les documents suivants EP 197 840, EP 494 010, WO93/14070, WO96/29315, WO92/15567, WO93/20061, WO93/20062, WO95/11894, US 5,486,526, WO93/12107, WO93/12108, WO95/14007, WO95/06037, WO97/29092, EP 680960, WO96/38141, WO96/38142, WO96/40126, Plazzi et al., Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881, Clitherow et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6(7), 883-838 (1996), Wolin et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett ; 8, 2157 (1998), ainsi que WO 03/11856 A1 20030213 ; WO 03/24928 A2 20030327 ; WO 03/24929 A1 20030327 ; WO 02/79168 A1 20021010 ; WO 02/24695 A2 20020328 ; WO 02/12224 A2 20020214 WO 02/32893 A2 20020425 ; WO 02/12190 A2 20020214 ; US 2002183309 A1 20021205 WO 02/76925 A2 20021003 ; WO 02/12214 A2 20020214 ; WO 02/13821 A1 20020221 ; US 2002111340 A1 20020815 ; WO

02/06223 A1 20020124 ; WO 01/81317 A1 20012201 ; WO 01/74810 A2 20011011 ; WO
 01/74813 A2 20011011 ; WO 01/68652 A1 20010920 ; WO 01/68651 A1 20010920 ; WO
 01/74815 A2 20011011 ; WO 01/74814 A1 20011011 ; WO 01/66534 A2 20010913 ; US
 6166060 20001226 ; US 6100279 20000808 ; US 6034251 A 20000307 ; EP 978512 A1
 20000209 ; WO 00/06254 A2 20000210 ; WO 00/42023 A1 20000720 ; WO 00/53596 A2
 20000914 ; WO 00/23438 A1 20000427 ; WO 00/06552 A1 20000210 ; WO 00/64884 A1
 20001102 ; WO 00/63208 A1 20001026 ; US 5932596 A 19990803 ; WO 99/05114 A2
 19990204 ; US 6008240 A 19991228 ; WO 99/24421 A1 19990520 ; WO 99/42458 A1
 19990826 ; WO 99/05141 A1 19990204 ; US 5990317 A 19991123 ; WO 99/05115 A1
 19990204 ; US 5869479 A 19990209 ; US 5837718 A 19981117 ; US 5639775 A
 19970617 ; WO 97/29092 A1 19970814 ; US 5463074 A 19951031 ; WO 94/17058 A1
 19940804 ; WO 93/12093 A1 19930624 ; US 5217986 A 19930608 ; WO 91/17146 A1
 19911114.

Comme composés individuels, on peut notamment citer :

3-phénylpropyl 3-pipéridinopropyl éther ;
 1-[5-(4-acétamidophénoxy)-pentyl]-pyrrolidine ;
 1-(3-[4-oxobutyl]phénoxy]propyl)pipéridine ;
 1-(3-[4-(1-hydroxypropyl)phénoxy]propyl)-3-méthylpipéridine ;
 1-3-[4-(1-hydroxypropyl)phénoxy]propyl)-4-méthylpipéridine ;
 1-[3-(4-cyanophénoxy)-propyl]-pipéridine ;
 N-[3-(4-cyanophénoxy)-propyl]-hexaméthylèneimine ;
 1-[3-(4-acétylphénoxy-propyl)-3-méthyl-pipéridine ;
 1-(3-[4-(1-éthoxypropyl)phénoxy]propyl)-2-méthylpipéridine oxime ;
 1-[3-(4-bromophénoxy)propyl]pipéridine ;
 1-[3-(4-isopropylphénoxy)propyl]pipéridine ;
 1-[3-(4-sec-butylphénoxy)propyl]pipéridine ;
 1-[3-(4-propylphénoxy)propyl]pipéridine ;
 1-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]pipéridine .

Les composés sont décrits dans la demande PCT/EP99/05744
 (WO00/06254).

Les proportions du composé (A) par rapport au composé (B) sont de préférences de 5 à 100 mg, plus préférentiellement de 5 à 80 mg de composé (B) pour 0,5 à 50 mg de composé (A).

5 Pour le composé (A) on préférera utiliser, au niveau de la posologie, des dosages identiques ou similaires aux dosages habituellement utilisés pour les traitements antipsychotiques ou antidépresseurs.

10 Cependant dans une forme de réalisation particulière, et compte tenu d'un effet anti-psychotique ou antidépresseur propre au composé (B), la dose de composé (A) peut être abaissée, par exemple à 50-90%, de la dose usuelle.

Pour le composé (B), la dose utilisée peut correspondre à une dose habituelle telle qu'enseigné dans la demande de brevet précitée ou de 5-80 mg, par exemple 20-50 mg du composé BF 2649.

15 Cependant, dans une forme de réalisation perfectionnée, cette dose peut être abaissée, en étant de préférence égale au moins à 10 à 15% de la dose habituelle, par exemple 50% de la dose habituelle.

Le médicament selon l'invention peut être administré par toute voie d'administration convenant à l'administration antipsychotique ou à titre d'antidépresseur. De préférence, une administration orale est prévue.

20 En conséquence le médicament peut se composer sous forme de comprimés, de gélules, de poudre ou de toute forme pour préparation orale solide ou sous toute forme de préparation buvable. La formulation peut être associée à un véhicule pharmaceutiquement acceptable, par exemple pour la préparation de comprimés ou de gélules ou pour une préparation buvable
25 telle que les véhicules utilisés de façon tout à fait classique dans la pharmacopée et notamment déjà utilisés déjà pour les neuroleptiques décrits dans l'invention.

Pour déterminer les neuroleptiques ou autres médicaments antipsychotiques et/ou antidépresseurs susceptibles d'être utilisés dans les
30 médicaments selon l'invention, on peut rechercher par les tests *in vitro*,

éventuellement *in vivo*, les agents psychotropes bloquant les récepteurs H₁. De tels tests sont décrits par exemple dans Quach et al. Eur. J. Pharmacol. 1979, 60, 391.

5 Ainsi, parmi ces médicaments psychotropes, on peut décrire, outre les antipsychotiques et l'antidépresseur décrits ci-dessus, la carbamazépine.

10 L'invention a également pour objet l'utilisation d'un antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine, c'est-à-dire d'un composé (B) tel que décrit ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement psychiatrique par un antipsychotique ou un antidépresseur pour prévenir ou corriger les effets indésirables d'un tel traitement sur la prise de poids et/ou la vigilance occasionnés ou susceptibles d'être occasionnés par ledit traitement.

15 L'invention a également pour objet l'utilisation d'un tel composé pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement par antipsychotique ou antidépresseur afin de potentialiser les effets thérapeutiques dudit traitement sur la sphère cognitive.

 L'utilisation selon l'invention peut comporter la fabrication d'un médicament comprenant, à la fois, le composé (A) et le composé (B) tels que définis ci-dessus.

20 Cette utilisation peut également prévoir la fabrication d'un ensemble de compositions distinctes, l'une contenant le composé (A) et l'autre le composé (B), en association dans une même présentation.

25 Enfin, l'utilisation selon l'invention peut comporter la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou corriger lesdits effets indésirables dans le traitement précité, ou potentialiser l'effet thérapeutique sur la sphère cognitive dans un tel traitement, sous forme d'un médicament comportant uniquement ou essentiellement le composé (B) comme principe actif.

 Un tel médicament est fabriqué de préférence sous une forme à administration orale, analogue à celles décrites ci-dessus.

Le dosage d'un tel médicament comporte, de préférence, une dose de composé (B) égale ou inférieure à la dose normalement préconisée pour l'utilisation déjà connue du composé (B). De préférence, cette dose est comprise entre 15 ou 20% et jusqu'à 100% de cette dose. Cependant on peut également prévoir des doses supérieures à cette dose normalement préconisée pour le composé (B).

Enfin l'invention a pour objet un procédé de prévention ou de correction de la prise de poids, et le cas échéant, des effets indésirables associés, provoqués ou susceptibles d'être provoqués par un traitement antipsychotique ou antidépresseur, procédé dans lequel on administre au patient recevant ledit traitement une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé (B) tel que défini ci-dessus.

Dans ce procédé, le composé (B) peut être administré soit sous forme d'une association avec le composé antipsychotique ou antidépresseur (A), formant un médicament unique, ou bien encore, être administré séparément, soit concomitamment, soit indépendamment, par exemple, avec un décalage dans le temps.

De façon préférée, le rythme d'administration du composé (B) est identique ou similaire au rythme d'administration du composé (A).

Les quantités thérapeutiquement actives mises en œuvre dans le procédé selon l'invention sont définies ci-dessus.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif.

Exemple 1 : Association olanzapine – composé BF2649

On prépare une formulation orale sous forme de comprimés ou gélules ou préparation buvable comprenant de 5 à 80 mg de composé BF2649 et 3 à 20 mg d'olanzapine.

Une telle formulation est administrée de préférence une fois par jour.

De préférence, la formulation associe 40 à 60 mg de composé BF2649 à 20 mg d'olanzapine pour un adulte.

Exemple 2 : Association rispéridone – composé BF2649

5

On prépare une formulation orale sous forme de comprimés ou gélules ou préparation buvable comprenant de 5 à 60 mg de composé BF2649 et 0,5 à 10 mg de rispéridone.

Une telle formulation est administrée de préférence une fois par jour.

10

De préférence, la formulation associe 40 à 60 mg de composé BF2649 à 10 mg de rispéridone pour un adulte.

Exemple 3 : Association aripiprazole – composé BF2649

15

On prépare une formulation orale sous forme de comprimés ou gélules ou préparation buvable comprenant de 5 à 60 mg de composé BF2649 et 10 à 30 mg d'aripiprazole.

Une telle formulation est administrée de préférence une fois par jour.

De préférence, la formulation associe 40 à 60 mg de composé BF2649 à d'aripiprazole pour un adulte.

20

Les associations du composé BF2649 et de clozapine ou de quétiapine ou d'un antidépresseur comme la mirtazapine sont réalisés de façon similaire.

25

Exemple 4 : Utilisation du composé BF2649

Pour préparer un médicament destiné à être utilisé pour prévenir ou corriger les effets indésirables d'un traitement antipsychotique ou antidépresseur, on fabrique une composition à administration orale,

notamment sous forme de comprimés, gélules ou préparations buvables, comprenant une dose de 20 à 60 mg de composé BF2649.

L'invention permet ainsi de prévenir ou de corriger la prise de poids par des antipsychotiques, antidépresseurs et autres agents psychotropes, ainsi
5 que ces autres effets indésirables en administrant simultanément un antagoniste/agoniste inverse du récepteur H_3 de l'histamine.

Cette approche thérapeutique originale est justifiée par une série d'observations diverses.

- 1) les antagonistes/agonistes inverses H_3 augmentent considérablement
10 la libération d'histamine cérébrale et, à ce titre, protègent le récepteur H_1 du blocage par de nombreux agents psychotropes par un processus de compétition,
- 2) les antagonistes/agonistes inverses H_3 tendent, par eux-mêmes, à
15 diminuer la prise alimentaire (Sakata et al. Nutrition, 1997, 5, 403). Par ailleurs, il a été observé pour la première fois que ces agents induisent une augmentation du taux de leptine circulante dès leur première administration et ceci de manière durable lors d'administrations répétées chez le rongeur et chez l'homme. La leptine est un facteur de satiété sécrété par les cellules adipeuses et de nature à s'opposer
20 à l'effet inverse des médicaments psychotropes. Le taux de leptine circulante ne s'élève que progressivement chez les malades traités par ces médicaments, à mesure qu'ils augmentent la masse du tissu adipeux. Les antagonistes/agonistes inverses H_3 administrés dès le début du traitement favoriseraient la production du signal de satiété à
25 l'initiation du traitement antipsychotique ou antidépresseur.
- 3) L'action des antagonistes/agonistes inverses H_3 ne s'oppose en aucune manière à l'action des antipsychotiques ou antidépresseurs et serait même de nature à la favoriser. En effet, par eux-mêmes, i) ils s'avèrent actifs sur certains « modèles » animaux de schizophrénie
30 (blocage de l'activation psychomotrice induite par l'amphétamine sur

les antagonistes NMDA), ii) ils exercent un effet pro-cognitif recherché dans le traitement aussi bien de la schizophrénie que de la dépression.

- 5 4) Leur effet éveillant qui est mis en évidence chez l'homme, est de nature à s'opposer à l'effet sédatif indésirable de nombreux agents psychotropes. Il a aussi été montré qu'un antagoniste/agoniste inverse H_3 administré chez l'homme induit une augmentation des ondes alpha de haute fréquence, connues pour être associées à des processus cognitifs, indiquant par là que ce médicament est utile pour augmenter
- 10 l'effet pro-cognitif des antipsychotiques, recherché dans les psychoses et désordres mentaux associés.

REVENDEICATIONS

1. Nouveau médicament comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, un anti-psychotique ou un antidépresseur (A), présentant seul un effet indésirable de prise de poids corporel ou de sédation et un antagoniste et/ou agoniste inverse (B) du récepteur H_3 de l'histamine, ledit antipsychotique ou antidépresseur étant présent dans le médicament en une quantité thérapeutiquement efficace pour l'effet antipsychotique ou antidépresseur recherché, et ledit antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H_3 de l'histamine étant présent en une quantité thérapeutiquement efficace pour assurer l'un au moins des trois effets suivants : suppression ou au moins limitation de l'effet indésirable de prise de poids, suppression ou limitation de l'effet indésirable sur la vigilance, augmentation de l'effet pro-cognitif du traitement.
2. Médicament selon la revendication 1 dans lequel les antipsychotiques ou antidépresseurs présentent un effet indésirable de prise de poids corporel et/ou de sédation dû principalement à un effet antagoniste de l'histamine (H_1).
3. Médicament selon l'une des revendications 1 et 2 dans lequel l'antipsychotique ou antidépresseur (A) est choisi dans le groupe formé par l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la quétiapine et la mirtazapine.
4. Médicament selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel l'antagoniste/agoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H_3 est un composé répondant à la formule (I).
5. Médicament selon la revendication 4 dans lequel composé (B) répond à la formule (II).
6. Médicament selon l'une des revendications 4 et 5, dans lequel le groupement Y'' est un atome d'halogène.

REVENDEICATIONS

1. Nouveau médicament comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, un anti-psychotique ou un antidépresseur (A), présentant seul un effet indésirable de prise de poids corporel ou de sédation et un antagoniste et/ou agoniste inverse (B) du récepteur H₃ de l'histamine, ledit antipsychotique ou antidépresseur étant présent dans le médicament en une quantité thérapeutiquement efficace pour l'effet antipsychotique ou antidépresseur recherché, et ledit antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine étant présent en une quantité thérapeutiquement efficace pour assurer l'un au moins des trois effets suivants : suppression ou au moins limitation de l'effet indésirable de prise de poids, suppression ou limitation de l'effet indésirable sur la vigilance, augmentation de l'effet pro-cognitif du traitement.
2. Médicament selon la revendication 1 dans lequel les antipsychotiques ou antidépresseurs présentent un effet indésirable de prise de poids corporel et/ou de sédation dû principalement à un effet antagoniste de l'histamine (H₁).
3. Médicament selon l'une des revendications 1 et 2 dans lequel l'antipsychotique ou antidépresseur (A) est choisi dans le groupe formé par l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine, la quétiapine et la mirtazapine.
4. Médicament selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel l'antagoniste/agoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H₃ est un composé répondant à la formule (I)

7. Médicament selon l'une des revendications 4 et 5, dans lequel ledit composé (B) est le 3-(4-chlorophényl)propyl-3-pipéridinopropyl éther (BF2649).

5 8. Médicament selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé (B) est un dérivé d'imidazole.

9. Médicament selon l'une des revendications 1 à 8 dans lequel les proportions du composé (A) par rapport au composé (B) sont de 5 à 100 mg de composé (B) pour 0,5 à 50 mg de composé (A).

10 10. Médicament selon l'une des revendications 1 à 9 adapté à une administration orale.

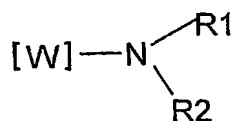
11. Médicament selon la revendication 10 sous forme de comprimés, de gélules, de poudre ou de préparation buvable.

15 12. Médicament selon l'une des revendications 1 à 11, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 3 à 20 mg d'olanzapine.

13. Médicament selon l'une des revendications 1 à 11, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 0,5 à 10 mg de risperidone.

20 14. Médicament selon l'une des revendications 1 à 13, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 10 à 30 mg d'aripiprazole.

25 15. Utilisation d'un antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine, (B) pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement psychiatrique par un antipsychotique ou un antidépresseur pour prévenir ou corriger les effets indésirables d'un tel traitement sur la prise de poids et/ou la vigilance occasionnés ou susceptibles d'être occasionnés par ledit traitement ou de potentialiser les effets thérapeutiques dudit traitement sur la sphère cognitive.



(I)

dans laquelle

W est un résidu qui, lorsqu'il est fixé à un noyau imidazole en position
5 4 (5)- confère à une telle molécule une activité antagoniste ou agoniste
inverse sur le récepteur H₃ de l'histamine,

R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment,

10 . un alkyle inférieur ou un cycloalkyle,
ou pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,

- un cycle azoté saturé

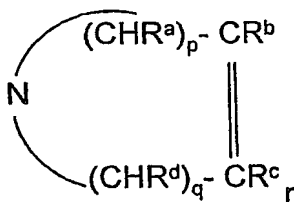
i)



avec m de 2 à 8 ou

15 un cycle azoté insaturé non-aromatique

ii)



avec p et q indépendamment de 0 à 3 et r de 0 à 4, sous la condition
20 que p et q ne soient pas simultanément 0 et que $2 \leq p+q+r \leq 8$,

R^{a-d} étant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe inférieur alkyle, cycloalkyle ou carboalkoxy ou

- un groupe morpholino ou

16. Utilisation selon la revendication 15, dans laquelle l'antagoniste/agoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H_3 est un composé répondant à la formule (I).

5 17. Utilisation selon la revendication 16, dans laquelle le composé (B) répond à la formule (II).

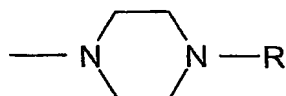
18. Utilisation selon l'une des revendications 16 et 17 dans laquelle le groupement Y'' est un atome d'halogène.

19. Utilisation selon la revendication 15 dans laquelle ledit antagoniste ou agoniste partiel est un dérivé d'imidazole.

10 20. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 19 dans laquelle l'antagoniste/agoniste inverse H_3 est présenté sous forme pour administration orale telle que comprimé, gélule ou solution buvable et destiné à être administré en complément d'un traitement par antipsychotique ou antidépresseur, tels que l'olanzapine, la risperidone, l'aripiprazole, afin de
15 corriger les effets indésirables de ces médicaments sur la prise de poids ou la vigilance.

20 21. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 19 dans laquelle l'antagoniste/agoniste inverse H_3 est présenté sous forme pour administration orale telle que comprimé, gélule ou solution buvable et destiné à être administré en complément d'un traitement par antipsychotique ou un antidépresseur, tels que l'olanzapine, la risperidone, l'aripiprazole, afin d'en potentialiser l'effet thérapeutique sur la sphère cognitive.

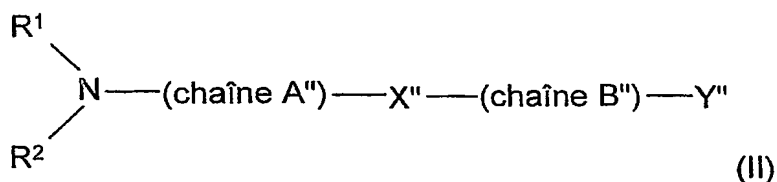
- un groupe piperazino N-substitué



R étant un groupe inférieur alkyle, cycloalkyle, carboalkoxy, aryle, arylalkyle, alcanoyle ou un groupe aroyle.

5

5. Médicament selon la revendication 4 dans lequel composé (B) répond à la formule (II)



dans laquelle :

- 10 i) R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (A)
- ii) la chaîne A'' est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant éventuellement être interrompue par un hétéroatome qui peut être un atome de soufre,
- 15 iii) X'' est choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre -NH-, -NHCO-, -N(alkyle)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alkyle)-, -OCON(alcène), -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alkyle)-, -SO-, -CO-, -CHOH-, -N(alkyle saturé ou insaturé), -S-C(=NY'')-N-Y''- avec Y'' identique ou différent et -NR''C(=NR'')-NR'', où R'' et R' désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R'' désigne un atome d'hydrogène ou un autre groupe électronégatif puissant qui peut être choisi parmi un groupe cyano ou COY₁'', Y₁'' désignant un groupe alkoxy ;
- 20
- 25 iv) La chaîne B'' est choisie parmi un groupe aryle, arylalkyle, arylalcanoyle ; une chaîne alkylène linéaire -(CH₂)_n-, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkylène ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène étant éventuellement interrompue par

un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; et un groupe $-(CH_2)_{n''}-O-$ ou $-(CH_2)_{n''}-S-$ dans lequel n'' est égal à 1 ou 2 ; et

- v) Y'' est choisi dans un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ; un cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ; un groupe bicycloalkyle ; un groupe cycloalkényle ; un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe phényle ; un radical hétérocyclique à 5- ou 6 éléments contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre, le radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ; et un radical bicyclique résultant de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle tel que défini ci-dessus ;
ou

- i') la chaîne A'' est choisie dans un groupe alkylène linéaire, ramifié saturé ou insaturé $-(CH_2)_{n''}-$ dans lequel n'' est un entier de 1 à 8 ; un groupe alkénylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et un groupe alkynylène linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;

- ii') le groupe X'' est choisi parmi $-CONH-$, $CON(alkyle)-$, $CON(alcène)-$, $-OCO-$, $-OCOSNH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-OCH_2CO-$, $-S-$, $-CO-$, $-CS-$, une amine ou un alkyle saturé ou insaturé ;

- iii') la chaîne B'' est choisie parmi les alkyles inférieurs, linéaires ou saturés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et $-(CH_2)_{n''}(hétéroatome)-$ où l'hétéroatome est, de préférence, un atome d'oxygène ou de soufre ; n'' étant un entier de 1 à 5 ; et

- iv') le groupe Y'' représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(alkyle)_2$ tel que $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(aryle)$, $SCH_2(phényle)$, un alcène linéaire ou ramifié, un alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkyle silyle, $-O(alkyle)-$, $-O(aryle)$, $-CH_2CN$, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur, $-CH=CH-CHO$, $-C(alkyle)=N-OH$, $-C(alkyle)=N-O(alkyle)$ et d'autres dérivés cétoniques, $-CH=NOH$, $-CH=NO(alkyle)$ et d'autres dérivés

aldéhydes, $-C(\text{alkyle})=NH-CONH_2$, et O-phényle ou le groupe $-OCH_2(\text{phényle})$, $-C(\text{cycloalkyle})=NOH$, $-C(\text{cycloalkyl})=N-O(\text{alkyle})$; un hétérocycle éventuellement substitué, un cycloalkyle ; un groupe bicyclique et de préférence un groupe norbomyle ; un

5 noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle présentant une fonction cétonique ; un alkyle inférieur linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et

10 notamment 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié mono ou polysubstitué par des groupes phényles qui sont non substitués ou mono ou polysubstitués ; une phénylalkyle cétone dans laquelle le groupe alkyle est linéaire ou ramifié ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non substituée ; un phényle

15 alcool substitué ou non substitué, linéaire, ramifié ou cyclique ; un alcène linéaire ou ramifié ; un groupe pipéridyle ; un groupe phényle cycloalkyle ; un groupe polycyclique, notamment un groupe fluorényle, un groupe naphthyle ou polyhydronaphthyle ou un groupe indanyle ; un groupe phénol ; une cétone ou un dérivé

20 cétonique ; un groupe diphényle, un groupe phénoxyphényle ; un groupe benzyloxyphényle. De façon particulièrement préférée le groupe Y'' est halogène.

6. Médicament selon l'une des revendications 4 et 5, dans lequel le

25 groupement Y'' est un atome d'halogène.

7. Médicament selon l'une des revendications 4 et 5, dans lequel ledit composé (B) est le 3-(4-chlorophényl)propyl-3-pipéridinopropyl éther (BF2649).

8. Médicament selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce

30 que le composé (B) est un dérivé d'imidazole.

9. Médicament selon l'une des revendications 1 à 8 dans lequel les proportions du composé (A) par rapport au composé (B) sont de 5 à 100 mg de composé (B) pour 0,5 à 50 mg de composé (A).

5 10. Médicament selon l'une des revendications 1 à 9 adapté à une administration orale.

10 11. Médicament selon la revendication 10 sous forme de comprimés, de gélules, de poudre ou de préparation buvable.

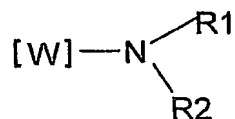
12. Médicament selon la revendication 7, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 3 à 20 mg d'olanzapine.

15 13. Médicament selon la revendication 7, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 0,5 à 10 mg de risperidone.

20 14. Médicament selon la revendication 7, notamment sous forme de comprimé, gélule ou préparation buvable associant 5 à 80 mg de composé (BF2649), à 10 à 30 mg d'aripiprazole.

25 15. Utilisation d'un antagoniste et/ou agoniste inverse du récepteur H₃ de l'histamine, (B) pour la préparation d'un médicament destiné à être administré en complément d'un traitement psychiatrique par un antipsychotique ou un antidépresseur pour prévenir ou corriger les effets indésirables d'un tel traitement sur la prise de poids et/ou la vigilance occasionnés ou susceptibles d'être occasionnés par ledit traitement ou de potentialiser les effets thérapeutiques dudit traitement sur la sphère cognitive.

16. Utilisation selon la revendication 15, dans laquelle l'antagoniste/agoniste inverse (B) de l'histamine sur le récepteur H₃ est un composé répondant à la formule (I)



5

(I)

dans laquelle

W est un résidu qui, lorsqu'il est fixé à un noyau imidazole en position 4 (5)- confère à une telle molécule une activité antagoniste ou agoniste inverse sur le récepteur H₃ de l'histamine,

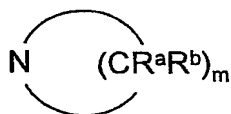
10

R¹ et R², identiques ou différents, représentent chacun, indépendamment,

. un alkyle inférieur ou un cycloalkyle,
ou pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés,

15

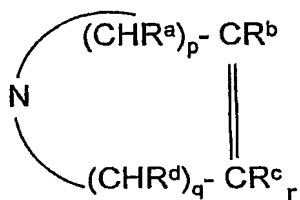
- un cycle azoté saturé
ii)



avec m de 2 à 8 ou
un cycle azoté insaturé non-aromatique

20

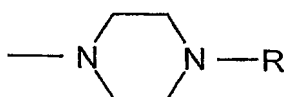
iii)



avec p et q indépendamment de 0 à 3 et r de 0 à 4, sous la condition que p et q ne soient pas simultanément 0 et que $2 \leq p+q+r \leq 8$,

R^{a-d} étant indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe inférieur alkyle, cycloalkyle ou carboalkoxy ou

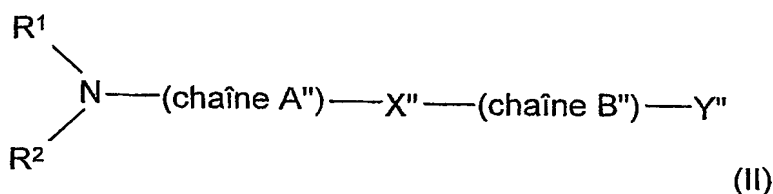
- 5
- un groupe morpholino ou
 - un groupe piperazino N-substitué



R étant un groupe inférieur alkyle, cycloalkyle, carboalkoxy, aryle, arylalkyle, alcanoyl ou un groupe aroyle.

10

17. Utilisation selon la revendication 16, dans laquelle le composé (B) répond à la formule (II)



dans laquelle :

15

- ii) R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (A)
- vi) la chaîne A'' est choisie parmi les chaînes hydrocarbonées saturées ou insaturées, linéaires ou ramifiées, contenant 1 à 6 atomes de carbone, la chaîne hydrocarbonée saturée pouvant éventuellement être interrompue par un hétéroatome qui peut être un atome de soufre,
- vii) X'' est choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre $-NH-$, $-NHCO-$, $-N(\text{alkyle})CO-$, $-NHCONH-$, $-NH-CS-NH-$, $-NHCS-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-OCONH-$, $-OCON(\text{alkyle})-$, $-OCON(\text{alcène})-$, $-OCONHCO-$, $-CONH-$, $-CON(\text{alkyle})-$, $-SO-$, $-CO-$, $-CHOH-$, $-N(\text{alkyle saturé ou insaturé})-$, $-S-C(=NY'')-N-Y''-$ avec Y'' identique ou différent et $-NR''C(=NR'')-NR''-$, où R'' et R''' désignent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R'''' désigne un atome d'hydrogène

25

ou un autre groupe électronégatif puissant qui peut être choisi parmi un groupe cyano ou COY_1'' , Y_1'' désignant un groupe alkoxy ;

viii) La chaîne B'' est choisie parmi un groupe aryle, arylalkyle, arylalcanoyle ; une chaîne alkylène linéaire $-(\text{CH}_2)_n-$, n étant de 1 à 5, ou une chaîne alkylène ramifiée contenant 2 à 8 atomes de carbone, la chaîne alkylène étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; et un groupe $-(\text{CH}_2)_{n''}-\text{O}-$ ou $-(\text{CH}_2)_{n''}-\text{S}-$ dans lequel n'' est égal à 1 ou 2 ; et

ix) Y'' est choisi dans un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone ; un cycloalkyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ; un groupe bicycloalkyle ; un groupe cycloalkényle ; un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe phényle ; un radical hétérocyclique à 5- ou 6 éléments contenant un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre, le radical hétérocyclique étant éventuellement substitué ; et un radical bicyclique résultant de la fusion d'un noyau benzénique à un hétérocycle tel que défini ci-dessus ;

ou

v') la chaîne A'' est choisie dans un groupe alkylène linéaire, ramifié saturé ou insaturé $-(\text{CH}_2)_{n''}-$ dans lequel n'' est un entier de 1 à 8 ; un groupe alkényle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et un groupe alkynyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;

vi') le groupe X'' est choisi parmi $-\text{CONH}-$, $\text{CON}(\text{alkyle})-$, $-\text{CON}(\text{alcène})-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{OCOSNH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, une amine ou un alkyle saturé ou insaturé ;

vii') la chaîne B'' est choisie parmi les alkyles inférieurs, linéaires ou saturés comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; et $-(\text{CH}_2)_{n''}(\text{hétéroatome})-$ où l'hétéroatome est, de préférence, un atome d'oxygène ou de soufre ; n'' étant un entier de 1 à 5 ; et

viii') le groupe Y'' représente un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{alkyle})_2$ tel que $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NO_2 , $\text{S}(\text{aryle})$,

SCH₂(phényle), un alcène linéaire ou ramifié, un alcyne linéaire ou
 ramifié éventuellement substitué par un radical trialkyle silyle, -
 O(alkyle)-, -O(aryle), -CH₂CN, une cétone, un aldéhyde, une
 sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur, -CH=CH-CHO, -
 5 C(alkyle)=N-OH, -C(alkyle)=N-O(alkyle) et d'autres dérivés
 cétoniques, -CH=NOH, -CH=NO(alkyle) et d'autres dérivés
 aldéhydes, -C(alkyle)=NH-CONH₂, et O-phényle ou le groupe -
 OCH₂(phényle), -C(cycloalkyle)=NOH, -C(cycloalkyl)=N-O(alkyle);
 un hétérocycle éventuellement substitué, un cycloalkyle; un
 10 groupe bicyclique et de préférence un groupe norbomyle; un
 noyau phényle fusionné à un hétérocycle comprenant un
 hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle
 présentant une fonction cétonique; un alkyle inférieur linéaire ou
 ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone; un alcyne
 15 linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et
 notamment 1 à 5 atomes de carbone; un alkyle linéaire ou ramifié
 mono ou polysubstitué par des groupes phényles qui sont non
 substitués ou mono ou polysubstitués; une phénylalkyle cétone
 dans laquelle le groupe alkyle est linéaire ou ramifié ou cyclique;
 20 une benzophénone substituée ou non substituée; un phényle
 alcool substitué ou non substitué, linéaire, ramifié ou cyclique; un
 alcène linéaire ou ramifié; un groupe pipéridyle; un groupe
 phényle cycloalkyle; un groupe polycyclique, notamment un
 groupe fluorényle, un groupe naphthyle ou polyhydronaphthyle ou un
 25 groupe indanyle; un groupe phénol; une cétone ou un dérivé
 cétonique; un groupe diphényle, un groupe phénoxyphényle; un
 groupe benzyloxyphényle. De façon particulièrement préférée le
 groupe Y'' est halogène.

30 18. Utilisation selon l'une des revendications 16 et 17 dans laquelle le
 groupement Y'' est un atome d'halogène.

19. Utilisation selon la revendication 15 dans laquelle ledit antagoniste ou agoniste partiel est un dérivé d'imidazole.

5 20. Utilisation selon l'une des revendications 15 à 19 dans laquelle l'antagoniste/agoniste inverse H_3 est présenté sous forme pour administration orale telle que comprimé, gélule ou solution buvable et destiné à être administré en complément d'un traitement par antipsychotique ou antidépresseur, tels que l'olanzapine, la risperidone, l'aripiprazole, afin de
10 corriger les effets indésirables de ces médicaments sur la prise de poids ou la vigilance.

21. Utilisation selon l'une des revendications 15 à 19 dans laquelle l'antagoniste/agoniste inverse H_3 est présenté sous forme pour administration orale telle que comprimé, gélule ou solution buvable et destiné à être
15 administré en complément d'un traitement par antipsychotique ou un antidépresseur, tels que l'olanzapine, la risperidone, l'aripiprazole, afin d'en potentialiser l'effet thérapeutique sur la sphère cognitive.



Reçu n° 20701704

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11235*03

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1./1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire



DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)

BFF 03P0277

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

03 07836

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouvelle association médicamenteuse psychiatrique et utilisation d'un antagoniste ou agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine pour préparer un médicament prévenant des effets indésirables de médicaments psychotropes.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

BIOPROJET

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		SCHWARTZ	
Prénoms		Jean-Charles	
Adresse	Rue	9 Villa Seurat	
	Code postal et ville	75014 PARIS	
Société d'appartenance (facultatif)		FRANCE	
2 Nom		LECOMTE	
Prénoms		Jeanne-Marie	
Adresse	Rue	30 rue des Francs-Bourgeois	
	Code postal et ville	75003 PARIS	
Société d'appartenance (facultatif)		FRANCE	
3 Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 28 janvier 2004

Ph. BLOT
n° 98-0404

Philippe Blot

PCT/FR2004/001628



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.